

FACULTÉ DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

293

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean MAUGEAIS

Né le 12 Juin 1916, à Beny-Bocage (Calvados).

20 OCT. 1942

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Jean MAUGEAIS

Né le 12 Juin 1916, à Beny-Bocage (Calvados).

Présentée et soutenue publiquement le 19

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
L'HYPOGLYCÉMIE SPONTANÉE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	Henri BENARD.
Pathologie expérimentale comparée	CHIRAY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ABRAMI.
Clinique médicale	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CADENAT.
Cliniques des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	MONDOR.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	LEVEUF.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LOPPER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	BROCC.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique	DONZELOT.
Clinique de cardiologie	Clovis VINCENT.
Clinique de neuro-chirurgie	N...
Assistance Médico-sociale	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.	HAGUENAU	Pathologie	médicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.	LACOMME	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.	LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LAVIER	— Parasitologie.	
BONNET	Bactériologie		LELONG	Pathologie	médicale.
BOULIN	Pathologie	médicale.	LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
BROUET	Pathologie	médicale.	LENEGRE	— Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.	MARCHAL	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.		MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
COSTE	Pathologie	médicale.	MOLLARET	Pathologie	médicale.
JOUELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie	médicale.
DELARUE	Anatomie	pathologique.	PATEL	Pathologie	chirurgicale.
DELAY	Pathologie	médicale.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
DESGREZ (H.)	Physique.		RENARD	Ophthalmologie.	
DESOILLE	— Médecine légale.		RICHET	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie	chirurgicale.
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.	SOULIE	Pathologie	médicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie	médicale.
GARCIN	Pathologie	médicale.	WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.
Mlle GAUTHIER-	Anatomie	pathologique.			
VILLARS					
DE GENNES	Pathologie	médicale.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	LE LORIER	— Obstétrique.
GUENIOT	Obstétrique.	NEVEU-LEMAIRE	.Parasitologie.
HEITZ-BOYER	Pathologie	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.
	chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDAERT	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
U... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON PERE
LE DOCTEUR GEORGES MAUGAIS

Chirurgien Chef de l'Hôpital de Caen
Chevalier de la Légion d'Honneur
Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

A TOUS LES MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR HENRI GOUGEROT

Professeur de Clinique Dermatologique à la Faculté
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de cette
thèse.*

*Hommage de respectueuse re-
connaissance.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ RAOUL BOULIN

Médecin de l'Hôpital Saint Antoine

Chevalier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a inspiré le sujet de
cette thèse et guidé dans ce tra-
vail.*

*En témoignage de ma profon-
de gratitude et de mon respec-
tueux attachement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR G. DESBOUIS
Directeur de l'Ecole de Médecine de Caen

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE CAEN

MONSIEUR LE DOCTEUR LECORNU.

MONSIEUR LE DOCTEUR PORIN.

MONSIEUR LE DOCTEUR M. GUIBE.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. GUIBE.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

EXTERNAT :

1936-1937 MONSIEUR LE DOCTEUR RAOUL MONOD.

1937-1938 MONSIEUR LE PROFESSEUR
J. LEVY-VALENSI.

1939 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
A. LEMAIRE

1940-1941 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ
R. BOULIN

1941 MONSIEUR LE DOCTEUR L. CLEISZ.

1941-1942 MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ C. LIAN.

1942 MONSIEUR LE DOCTEUR JULIEN MARIE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ L. DIGONNET.
Accoucheur des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR S. DE SEZE.
Médecin des Hôpitaux.

MONSIEUR LE DOCTEUR P. UHRY.
Médecin-Assistant de l'Hôpital Saint-Antoine.

En témoignage de ma reconnaissance et de ma respectueuse amitié.

MESSIEURS LES DOCTEURS :

M. ISELIN, M. FOURESTIER, P. RAMBERT,
J. FACQUET.

INTRODUCTION

L'hypoglycémie spontanée a spécialement attiré l'attention des Médecins durant ces dernières années. A. WHIPPLE a pu en relever 125 cas ayant fait l'objet d'une intervention ou d'une autopsie de 1927 à janvier 1938.

L'hypoglycémie spontanée constitue aujourd'hui une entité morbide dont les cadres symptomatiques sont bien définis. Les faits cliniques qui la caractérisent sont absolument identiques à ceux observés chez l'homme à la suite de l'injection d'une dose trop forte d'insuline.

Mais les discussions pathogéniques que soulève ce syndrome glycopénique sont beaucoup plus complexes et la question n'est pas encore entièrement élucidée actuellement.

En effet, s'il est des cas évidents devenus classiques où l'hypoglycémie peut être facilement rattachée à une tumeur insulaire du pancréas (carcinome ou adénome), ou à une simple hyperplasie des îlots de Langerhans, il en est d'autres où le pancréas endocrine

apparaît normal et où il faut incriminer tel autre des facteurs présidant à l'équilibre glycémique.

Enfin il existe d'autres cas beaucoup plus rares, sur lesquels nous insisterons tout particulièrement où le pancréas *Exocrine* est nettement anormal :

— lésions de pancréatite,

— cancer,

— tumeurs non insulaires de nature difficile à interpréter, dont nous rapporterons une observation typique — (observation n° IV qui nous a été confiée par le Professeur Agrégé BOULIN).

Nous consacrerons la deuxième partie de ce travail à la discussion clinique et pathogénique de cette observation très particulière.

HISTORIQUE

Le syndrome clinique de l'hypoglycémie avait déjà été observé par Claude BERNARD qui en avait fait mention au cours d'une intervention expérimentale sur la moëlle épinière. MEHRING en 1886 produisit un coma semblable à celui provoqué par l'hypoglycémie en utilisant l'action de la phlorizine chez l'animal. PORGES en 1909 constata le premier chez l'homme un abaissement de la glycémie au-dessous du taux normal. En 1922 BANTING et BEST découvrent l'insuline et étudient son action physiologique. Ils réalisent un complexe symptomatique bien défini qu'il leur est facile de rattacher à une baisse du taux du sucre sanguin

Dès lors, de nombreuses applications de l'insuline dans le traitement du diabète ont permis d'étudier très en détail les différents accidents du complexe glycopénique.

C'est à SEALE HARRIS que revient l'honneur d'avoir reconnu en 1924 l'hypoglycémie *spontanée* et d'en avoir publié les premières observations.

Il rattacha différents états pathologiques à la chute

du sucre sanguin et expliqua celle-ci par un seul mécanisme : l'hyperfonctionnement des îlots de Langerhans. Mais à la suite de ces acquisitions, de nombreux travaux, et observations, ont montré que différents facteurs pouvaient intervenir dans le mécanisme de l'hypoglycémie.

La thèse de SIGWALD en 1932, puis les rapports de la BARRE et de M. LABBE et BOULIN au Congrès de Médecine de Québec en 1934, enfin les travaux de WILDER en 1936 — aujourd'hui déjà classiques — ont apporté beaucoup de lumière sur cette question. Ces auteurs ont étudié avec soin les différents éléments sur lesquels repose l'équilibre glycémique — puis ont rapporté les nombreux symptômes constituant le syndrome clinique de l'hypoglycémie, enfin ils ont envisagé les diverses variétés étiologiques susceptibles d'être réalisées.

LE SYNDROME CLINIQUE

L'hypoglycémie spontanée constitue une entité morbide dont les cadres symptomatiques sont bien définis. Elle se présente en clinique sous forme de crises qui surviennent quelquefois en pleine nuit, souvent le matin au réveil et presque toujours pendant la journée une ou deux heures avant les repas.

Des circonstances assez particulières favorisent son apparition : l'état de jeûne et l'état de fatigue physique, plus accessoirement intellectuelle.

Ces manifestations symptomatiques sont très irrégulières et parfois la répétition des mêmes faits occasionnels n'entraînent pas toujours les mêmes phénomènes hypoglycémiques.

Chez la plupart des malades atteints d'hypoglycémie, les symptômes sont apparus dans un ordre chronologique assez régulier, et hormis les cas rares où les comas ou les convulsions s'observent d'emblée, les phénomènes morbides sont lentement progressifs. C'est pourquoi nous conserverons la division classique de l'hypoglycémie spontanée en trois formes cliniques de gravité croissante :

- hypoglycémie fruste ou légère,
- hypoglycémie de moyenne intensité,
- hypoglycémie grave et parfois mortelle.

HYPOGLYCEMIE LEGERE.

Les symptômes de l'hypoglycémie légère n'ont en eux-mêmes, aucun caractère spécifique, mais c'est leur groupement et leur mode d'apparition qui en font leur originalité.

La sensation de fatigue est souvent la première manifestation constatée (TEDSTROM) qui peut aller chez certains malades jusqu'à la prostration, la torpeur. Un état de parésie passagère cloue parfois les malades sur place. L'association des idées devient difficile, la parole embarrassée.

D'autre fois c'est une sensation de faim qui est le symptôme révélateur de la glycopénie, elle peut s'accompagner d'une véritable douleur épigastrique (hunger disease des Américains). La faim est souvent accompagnée de tremblement, tantôt léger, parfois intense ou d'une transpiration avec sensation de chaleur à la face et refroidissement des extrémités.

La figure devient pâle, le malade se plaint de céphalée, accuse parfois aussi des vertiges ou des palpitations.

Enfin, les troubles psychiques : mélancolie passa-

gère, inquiétude, troubles du caractère : irritabilité, émotivité ont fréquemment été signalés. Dans tous les cas l'absorption de sucre ou la prise d'aliments ont fait disparaître les crises.

Plusieurs observations d'hypoglycémie légère ont été rapportées par HARRIS, GYBSON et LARIMORE, JOHN, de PRIBRAM... Ces hypoglycémies légères ne sont en général que le premier stade d'une forme plus grave.

HYPOGLYCEMIE MOYENNE.

Elle succède en général aux manifestations précédentes; parfois cependant elle s'installe d'emblée. L'asthénie, la faim, la sudation, les troubles vaso-moteurs deviennent plus accentués et plus tenaces.

Les troubles neuro-psychiques sont beaucoup plus nets. Au tremblement font place des secousses musculaires qui aboutissent à des crampes, à des convulsions localisées : hémiplégie, monoplégie transitoire.

Pendant la crise le malade est obnubilé, absent; il peut s'agiter et présenter des accès de rire et de pleurer, ou encore il devient incapable de coordonner ses idées; parfois enfin il est aphasique.

L'amnésie ne fait presque jamais défaut. Là encore ces crises hypoglycémiques ont pour caractère fondamental de céder rapidement à l'administration de glucose.

HYPOGLYCEMIE GRAVE ET PARFOIS MORTELLE.

Il en existe de nombreuses observations.

L'hypoglycémie grave est rarement telle d'emblée. On retrouve généralement dans le passé du malade un état hypoglycémique d'abord léger qui s'est aggravé insensiblement ou par poussées.

Tous les accidents déjà décrits peuvent s'observer, mais l'hypoglycémie grave se caractérise cliniquement par des accidents convulsifs ou psychomoteurs et par des pertes de connaissance parfois d'assez longue durée. Ils surviennent soit le matin au réveil, soit dans la journée, généralement plusieurs heures après les repas.

L'inconscience peut être simple, sans accident convulsif, mais elle peut aussi s'accompagner d'un état de délire et d'agitation maniaque. Tous les troubles psychiques peuvent s'observer : désorientation, confusion mentale, hallucinations...

La fréquence avec laquelle se répètent ces crises est variable suivant les malades; elles sont rares chez certains, elles sont journalières, parfois biquotidiennes chez d'autres.

Tous ces accidents sévères sont généralement suivis d'amnésie complète.

Les comas sont tantôt convulsifs avec parfois morsure de la langue, tantôt flaccides; dans plusieurs cas ils ont entraîné la mort.

L'EQUILIBRE GLYCEMIQUE

L'équilibre glycémique est bien connu des physiologistes et nous ne ferons qu'en énoncer les grandes lignes, afin de pouvoir envisager les différentes éventualités qui peuvent entraîner la rupture de cet équilibre dans le sens de l'hypoglycémie.

Cet équilibre est obtenu par le jeu de sécrétions glandulaires multiples présidé par l'action du système nerveux.

Quatre glandes : Foie — Pancréas — Capsules surrénales — Hypophyse — ont un rôle capital. Les autres peuvent intervenir dans le mécanisme de la glycorégulation -mais leur vice de sécrétion n'entraîne jamais un déséquilibre suffisant pour créer l'hypoglycémie.

FOIE.

Le rôle principal est joué par le foie qui met en réserve les hydrates de carbone absorbés par l'intestin en les transformant en glucogène, et, le distribue ensuite au fur et à mesure des besoins. Il a donc un double rôle : empêcher l'excès de glucose dans l'orga-

nisme, veiller à la mise en circulation de ses réserves pour compenser toute déperdition sucrée de l'organisme. Les expériences de MANN et MAGATH sur des chiens hépatectomisés ont confirmé ce double rôle de la glande hépatique.

Cette activité du foie est réglée d'une part par le système nerveux, d'autre part par certaines glandes endocrines. Le système nerveux aurait une action directe sur le foie qui aboutirait à la libération de glucogène : il aurait aussi une action indirecte par excitation surrénale qui déterminerait une décharge d'adrénaline d'où mise en liberté d'une partie du glucogène hépatique.

A côté du foie, en quelque sorte organe de réserve, s'affrontent deux fonctions :

— l'une hypoglycémiantе assurée par la sécrétion interne du pancréas ;

— l'autre hyperglycémiantе — antagoniste — dépendant en particulier de la sécrétion de la cortico-surrénale et plus accessoirement de l'hypophyse et du corps thyroïde.

PANCREAS.

L'Hormone hypoglycémiantе secrétée par le pancréas est l'insuline. Cette sécrétion serait provoquée par l'excitation du système nerveux supérieur : s'il y a hyperglycémie dans les centres nerveux supérieurs

il se produit immédiatement une augmentation de la sécrétion d'insuline. Cette transmission se ferait par l'intermédiaire du pneumogastrique droit.

TOURNADE et CHABROL ont montré qu'il y avait un centre sensible au niveau du noyau bulbaire du pneumogastrique. Ce phénomène est réversible, l'hypoglycémie des centres nerveux supérieurs amène la freina-tion de la sécrétion d'insuline.

Il apparaît donc que l'hypoglycémie est secondaire à l'hyperproduction d'insuline.

Quant au système qui s'oppose à l'hypoglycémie, le rôle principal est joué par les *CAPSULES SURRENALES*. BLUM démontra l'existence d'une hyperglycémie et d'une glycosurie adrénalinique sans qu'on puisse encore en saisir le mécanisme dans toute sa complexité. Il est en tout cas certain que l'adrénaline contre-carre l'hypoglycémie insulinique. La sécrétion surrénalienne est commandée par le splanchnique gauche et par les mêmes centres supérieurs signalés plus haut.

Le rôle de *L'HYPOPHYSE* apparaît actuellement comme très important, en particulier depuis les recherches expérimentales de HOUSSAY. Le rôle prépondérant au point de vue physio-pathologique est joué par le lobe antérieur.

Ces recherches ont abouti aux constatations suivantes : l'ablation de l'hypophyse ou de son lobe an-

térieur chez l'animal bien nourri n'entraîne qu'un abaissement peu important de la glycémie à jeun, mais provoque une sensibilité extrême aux facteurs habituels de l'hypoglycémie : jeûne, injection d'insuline...

Chez l'animal rendu préalablement diabétique par pancréatectomie, cette ablation provoque une atténuation remarquable, parfois une disparition du diabète, et l'implantation d'un fragment de lobe antérieur fait immédiatement réapparaître celui-ci.

On peut donc conclure à l'action importante d'une hormone hyperglycémiant hypophysaire.

Enfin, les glandes *thyroïde* et *parathyroïde* n'ont qu'un rôle accessoire dans l'équilibre glycémique physiologique et ne sont à considérer que dans les perturbations sécrétrices de ces glandes.

PATHOGENIE

Si nous voulons envisager la pathogénie des hypoglycémies spontanées, il nous faut reprendre la classification de SIGWALD qui considère deux groupes essentiels d'hypoglycémie.

D'une part :

les hypoglycémies par troubles des échanges des hydrates de carbone.

D'autre part :

les hypoglycémies d'origine glandulaire.

Dans notre travail nous laisserons volontairement de côté les hypoglycémies par troubles des échanges des hydrates de carbone pour n'envisager que les hypoglycémies d'origine glandulaire.

HYPOGLYCEMIES D'ORIGINE GLANDULAIRE

Nous les rangerons de la façon suivante :

1°) *Les hypoglycémies par tumeur insulaire.* —

Nous ne nous y attarderons pas, car elles relèvent soit d'un adénome, soit d'un carcinome, soit enfin d'une hypperplasie des îlots de Langherans. Ces trois variétés ont fait l'objet de nombreuses observations.

2°) *Les hypoglycémies non liées à une tumeur insulaire du pancréas.*

A) *Cas où le pancréas ENDOCRINE et EXOCRINE est normal.*

Il s'agit soit d'une hyperpancréatie, soit d'une dys-synergie glandulaire.

B) *Cas où le pancréas EXOCRINE est anormal.*

1°) *Hypoglycémie et pancréatite.*

2°) *Hypoglycémie et tumeur pancréatique non insulaire.*

Cette dernière catégorie d'hypoglycémie est encore très mal connue. Il n'en existe que quelques rares observations dans la littérature. Nous en rapporterons un nouveau cas typique (Observation IV).

I — *HYPOGLYCEMIES PAR TUMEURS INSULAIRES DU PANCREAS.*

Ces tumeurs sont les causes de beaucoup les plus classiques de l'hypoglycémie spontanée. WIPPLE a rassemblé les diverses observations publiées jusqu'en janvier 1938 qui ont été l'objet soit d'une intervention soit d'une autopsie. Or sur les 125 cas rapportés, on peut relever :

59 cas d'adénomes langheransiens

15 cas de carcinomes

13 cas d'hypertrophie des îlots de Langherans.

Carcinomes :

La première observation de carcinome s'accompagnant d'hypoglycémie fut publiée en 1927 par WILDER, ALLAN, POWER et ROBERTSON qui découvrirent un carcinome du pancréas avec métastases hépatiques.

L'extrait de ce tissu carcinomateux avait une action hypoglycémisante nette correspondant à quarante unités insuline pour cent grammes de tissu.

Plusieurs autres observations d'hypoglycémie par carcinome ont été publiées depuis. Nous citerons celles de :

— THALMER et MURPHY en 1928.

— HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY, ROBINSON en 1929 où l'extirpation fut suivie de guérison.

— BERARDINELLI en 1934.

— MUNAKATA en 1936,

extirpation suivie, elle aussi de guérison.

Dans tous ces cas les examens histologiques ont montré qu'il s'agissait de carcinome primitif des îlots de Langerhans.

Adénomes :

Bien plus fréquents sont les cas d'hypoglycémie par adénome langerhansien.

C'est en 1928 que Mac CLENAHAN et NORRIS publièrent l'observation d'un homme de 42 ans présentant des attaques violentes d'hypoglycémie allant jus-

qu'au coma, la glycémie ayant été trouvée plusieurs fois abaissée aux environs de 0,40.

L'autopsie montra sur le pancréas un nodule globuleux, entouré d'une capsule fibreuse, d'un diamètre de 15 à 16 mm.

De nombreux autres cas ont été publiés depuis, surtout en Amérique.

Les tumeurs sont en général petites, cependant dans le cas publié en 1934 par O'LEARY et WOMACK l'adénome mesurait $9 \times 9 \times 11$ cm. Plusieurs observations relatent une complète guérison après extirpation :

WOMACK, GNAGI et GRAHAM en 1933.

ROSS et TOMASCH en 1934.

HENNER, JARASEK, POSTRANECKY en 1936.

D'une façon générale le tissu de l'adénome rappelle celui des îlots de Langherans, cellules typiques ou cellules ressemblant aux cellules β des îlots.

Certains auteurs pensent que ces cellules β du Pancréas sont susceptibles de produire une hypersécrétion insulinienne. Mais d'autres : WOMACK, O'LEARY, reconnaissent certaines différences bien définies entre les propriétés histologiques des granulations des cellules de l'adénome qu'ils ont observé et celles du tissu normal du Pancréas. Ces auteurs pensent que ce syndrome d'hyperinsulisme pourrait bien être dû à une insuline anormale qui vicierait le mécanisme régu-

lateur de la glycémie, comparable en cela à la sécrétion de l'adénome thyroïdien toxique.

Hyperplasie des îlots :

Dans d'autres cas on a pu constater une simple hyperplasie des îlots de Langherans.

Dans l'observation de Mac CLENEHAN et NORRIS, en plus d'un adénome, découvert sur le Pancréas, le tissu pancréatique voisin comportait un nombre anormal d'îlots. Cette hyperplasie simple a été rapportée par PHILIPPS qui observa des îlots ayant des dimensions de 328 à 242 microns au lieu de 200 à 150.

Le malade observé par cet auteur était un homme de 56 ans qui mourut dans le coma et chez qui la glycémie la plus basse ne dépassait pas 0,25.

Chez un enfant né prématurément d'une mère diabétique, qui vécut trois jours, GREY et FEEMSTER observèrent une semblable anomalie : la glycémie était de l'ordre de 0,67.

LERICHE et SCHNEIDER viennent d'en rapporter un nouveau cas chez une femme de 42 ans qui présentait de violentes douleurs dans l'hypochondre gauche. On pratiqua une pancréatectomie partielle et l'examen histologique de la pièce permit de constater que le parenchyme exocrine était d'apparence normale, tandis que l'appareil insulaire très développé présentait plusieurs images de néoformation; les cellules de ces

îlots paraissaient très actives, il existait de l'hyperplasie nucléaire et l'on trouvait en abondance des cellules chargées de grains de sécrétion.

La malade revue un an plus tard était bien portante.

II. — *HYPOGLYCEMIES NON LIEES A UNE TUMEUR INSULAIRE DU PANCREAS.*

A. — *PANCREAS NORMAL*

Il est de nombreux cas d'hypoglycémie manifeste où à l'intervention — ou même à l'autopsie — le pancréas s'est révélé normal dans son aspect et dans sa structure. WHIPPLE en signale 32 observations sur les 125 cas qu'il a pu relever.

A côté du pancréas, quatre autres glandes jouent un rôle important dans le mécanisme de la glyco-régulation.

D'une part le foie — organe de réserve des hydrates de carbone.

D'autre part les surrénales, la thyroïde et l'hypophyse, véritable système antagoniste s'opposant à celui du pancréas.

L'atteinte d'une de ces glandes peut entraîner un syndrome glycopénique manifeste; plusieurs observations en font foi.

Hypoglycémie d'origine hépatique.

Le rôle du foie dans l'hypoglycémie est bien connu depuis les travaux expérimentaux de MANN et MAGATH qui ont démontré qu'il fallait supprimer plus de 80 % du parenchyme hépatique pour constater une influence déprimante sur la glycémie. Les affections hépatiques sont donc rarement responsables d'hypoglycémie; LABBE et NEPVEUX ont montré qu'au cours des cirrhoses, des cancers, des hépatites, la glycémie était en général normale.

Cependant il existe plusieurs observations d'hypoglycémie sévère relevant d'une telle étiologie.

RABINOVITCH a trouvé une glycémie à 0,46 au cours d'une atrophie jaune aiguë du foie.

BODANSKY a rapporté quelques cas de glycémies très basses au cours d'hépatites toxiques.

MINET, WAREMBOURG et LINGUETTE ont observé un coma hypoglycémique sévère avec acétonurie chez une éthylique, et MOORE O'FARRELL et HEADON un coma hypoglycémique mortel (glycémie à 0,25) chez un sujet atteint de dégénérescence hépatique.

Enfin, plusieurs cas d'hypoglycémie ont été rapportés au cours de tumeurs du foie.

ELLIOTT cancer primitif avec métastases — glycémie à 0,14.

PARMESS et WAGNER.

WOLFER et NADLER.

Origine surrénalienne.

On connaît l'effet hyperglycémiant de l'adrénaline, on connaît moins les troubles qu'engendrent une diminution ou une disparition de la sécrétion adrénalinique. De nombreux auteurs ont trouvé des glycémies basses chez les addisonniens. PORCES en 1919 en a signalé 3 cas et après lui BERNSTEIN, ACHARD, MARANON. La maladie d'Addison évolue avec sa symptomatologie particulière bien connue et ce n'est qu'incidemment qu'on rencontre le syndrome hypoglycémique. L'hypoglycémie, la plupart du temps, n'est qu'un signe biologique sans manifestation clinique. Cependant dans une observation récente de CHABROL, R. LABBE, G. FERRAND, Mlle BERTHON il s'agissait d'une addisonnienne qui tomba brusquement dans le coma, au cours duquel la glycémie fut trouvée à 0,30. La malade mourut malgré les injections I .V. de glucose et bien que la glycémie se releva à 0,70.

ANDERSON a observé un carcinome de la corticale qui a donné des manifestations hypoglycémiques marquées, auxquelles on a pu attribuer la mort.

On peut rapprocher de ces observations le syndrome de dysinsulinisme associé à l'hypoépinéphrie, décrit par GOUGEROT et PEYRE, constitué essentiellement par :

de la fatigue psychique et physique.

de la pigmentation.

de l'hypotension

et une hypoglycémie légère : sensation de faim, de vertiges avant les repas. L'alimentation sucrée faisait disparaître ces derniers symptômes. Dans tous les cas la glycémie était basse, aux environs de 0,50, 0,60.

C'est à une insuffisance surrénalienne qu'on attribue aussi l'hypoglycémie qui survient au cours des maladies infectieuses.

Rapprochons le cas de WARFIELD et LONGCOPE qui décrivent l'association de sclérodermie avec hypoglycémie et pigmentation.

Les autres observations sont moins précises et l'hypoglycémie apparaît comme un des éléments d'un syndrome pluri-glandulaire complexe (troubles thyroïdarien, surréniaux, etc...) — PETERSON — PRIBRAM.

Origine hypophysaire.

En 1931 WILDER a décrit une hypoglycémie d'origine hypophysaire où les symptômes d'insuffisance hypophysaire étaient patents et l'élargissement de la selle turcique évident aux R. X. SHAPPER et VAN CREVELD trouvent des glycémies de 0,30 et 0,40 chez un enfant adiposo-génital. Depuis FRAZIER a publié l'observation d'une hypoglycémie avec tumeur du lobe antérieur et de MARTEL, OBERLING, GUILLAUME avec adénome du lobe antérieur.

Les autres hypoglycémies d'origine glandulaire sont beaucoup plus exceptionnelles.

Thyroïde : la maladie de Basedow s'accompagne habituellement d'hyperglycémie. SIGWALD a cependant trouvé des chiffres de 0,74-0,69 au cours de cette affection. Il a par ailleurs constaté chez un myxœdémateux dont le métabolisme de base était de — 34 % une glycémie de 0,64.

Ovaires : les observations sont rares et peu probantes.

Guy LAROCHE, LELOURDY, BUSSIERE ont observé une femme présentant des crises hypoglycémiques à l'occasion de ses menstruations.

FINNEY et FINNEY ont relaté l'apparition d'un syndrome hypoglycémique à la ménopause

Parathydes. — PRIEBRAM a vu survenir chez une jeune fille des attaques hypoglycémiques à la suite d'une thyroïdectomie subtotale ; elle présenta plus tard de la tétanie et des convulsions. Le calcium et l'extrait parathyroïdien faisaient disparaître ces crises.

Les Hypoglycémies par hyperpancréatie.

Certains états hypoglycémiques ne s'accompagnent d'aucune manifestation d'ordre endocrinien, non plus que d'aucune lésion organique décelable.

SIGWALD pense que de nombreux cas, parmi ceux-ci, relèvent d'un simple hyperfonctionnement de la

secrétion interne du pancréas; il les désigne sous le terme d'hyperpancréatie. Pour lui leur authenticité ne peut faire de doute, la pancréatectomie partielle ayant amené la guérison au moins momentanée du malade dans un certain nombre de cas de ce genre où aucune anomalie du parenchyme n'avait pu être relevée. Ce sont J.-M.-Y. FINNEY et J.-M.-T. FINNEY qui en 1927 pratiquèrent la première pancréatectomie partielle pour hyperinsulinisme.

Avant l'intervention la glycémie avait été trouvée à différentes reprises entre 0.30 et 0.40, au cours de comas. A la suite de la pancréatectomie partielle quelques heures plus tard la glycémie s'éleva à 2,47, le lendemain à 2,44, les jours suivants, respectivement à : 1,40, 0,61, 0,78, 0,57, puis, vers le quinzième jour les malaises réapparurent bientôt aussi intenses qu'avant l'intervention.

C'est par ailleurs ce qu'ALLAN a constaté à la suite de deux interventions identiques; à savoir un retour dans un délai plus ou moins bref à l'état antérieur.

Plusieurs autres observations ont été publiées depuis, apportant des arguments irréfutables en faveur de l'hyperpancréatie. Il faut signaler en particulier celle rapportée en 1937 par L.-A. CARLSON et E.-H. RYNEARSON relative à un malade qui fréquemment tombait dans un coma accompagné de convulsions.

L'intervention montra un pancréas macroscopique-

ment normal. On enleva les deux cinquièmes de la glande. L'examen histologique révéla un tissu absolument normal. Une amélioration très passagère survint mais rapidement les crises réapparurent aussi violentes. Grâce à une alimentation riche en hydrates de carbone et à des repas répétés, les grands accès hypoglycémiques purent être évités. Cependant quatre ans plus tard devant la réapparition des malaises on pratiqua une nouvelle ablation d'une portion de la glande de 7 cm. de diamètre. Là encore l'examen histologique ne révéla rien d'anormal si ce n'est cependant une certaine rareté des îlots et une légère pancréatite. L'amélioration dura trois semaines, puis les malaises reparurent à nouveau. Enfin PRICE en 1938 rapporta l'observation d'un homme de 41 ans qui présentait des malaises depuis 7 ans en particulier des vertiges, des tremblements, des hallucinations, mais jamais de convulsions ni de coma bien que la glycémie fut parfois trouvée à des taux inférieurs à 0,30. L'examen clinique du malade, les différents examens de laboratoire n'apportèrent aucun argument permettant d'expliquer le mécanisme de cette hypoglycémie. C'est pourquoi l'auteur conclut à l'existence vraisemblable d'un hyperinsulinisme fonctionnel, responsable de ces accidents.

B. — LE PANCREAS EXOCRINE EST ANORMAL.

1) *Hypoglycémie et pancréatite chronique.*

Lorsque SEALE HARRIS en 1924 publia les cinq pre-

mières observations d'hypoglycémie spontanée, il émit l'hypothèse qu'il existait vraisemblablement à la base de ce syndrome des lésions de pancréatite chronique. Cependant cette pathogénie s'est révélée comme rare. WHIPPLE n'en mentionne que quatre cas sur une statistique de 125 hypoglycémies.

En 1928 TROISIER et CASAUBAN rapportèrent le cas d'une femme atteinte de pancréatite traumatique avec pseudo kyste hématique qui présentait des crises d'asthénie avec diplopie et douleurs abdominales; au cours desquelles la glycémie descendait à 0,86. Leur malade présentait en outre des signes manifestes d'insuffisance du pancréas externe : amaigrissement, diarrhée, dégoût pour les graisses.

En 1932 EHRSTROM et BOKSER publièrent chacun une observation typique d'hyperinsulinisme qu'ils ont cru pouvoir rattacher à l'évolution d'une pancréatite chronique en raison des troubles de la fonction exocrine.

En 1934 au Congrès de Médecine de Québec, A. PUECH et RIMBAUD dans leur rapport sur les pancréatites chroniques ont signalé trois cas manifestes d'hyperinsulinisme. Deux observations récentes viennent d'être rapportées par MALLET GUY (Avril 1941). Cet auteur a pu observer un syndrome d'hyperinsulinisme chez deux femmes ictériques dont les glycémies atteignirent respectivement 0,55 et 0,62.

Nous rapportons ici l'une de ces observations où

l'examen anatomo-pathologique du pancréas a révélé des lésions évidentes de pancréatite chronique (Observation n° 1).

2°) *Hypoglycémies et tumeurs NON INSULAIRES du pancréas.*

Quelques rares, mais très intéressantes observations ont été publiées récemment montrant des hypoglycémies manifestes coexistant avec des tumeurs du pancréas n'ayant pas l'aspect ni la structure habituelle des tumeurs insulaires couramment observées dans de tels cas.

— Une récente observation de LERICHE et SCHNEIDER (avril 1941) montre la coexistence d'une hypoglycémie avec un épithélioma canaliculaire du pancréas. (Observation II).

— Un autre cas très particulier d'hypoglycémie franche a été rapportée par BAILEY et CUTLER en 1938. Ces auteurs ont découvert dans le pancréas extirpé une tumeur très spéciale qu'ils ont cru pouvoir considérer comme une malformation congénitale, un hémartome du pancréas. (Observation III).

Ils n'ont pu retrouver aucun cas semblable dans la littérature s'accompagnant d'hypoglycémie. SEMROTH en 1928 décrit une tumeur a peu près analogue mais il n'est pas fait mention d'hypoglycémie. Il interprète cette lésion comme un lobule accessoire du pancréas.

NAKAMURA mentionne deux cas de malformations localisées du pancréas mais sans syndrome clinique d'hypoglycémie associé. Pour lui ces lésions sont des hyperplasies des îlots au centre d'un lobule pancréatique primitif. Mais SEMSROTH pense qu'il s'agit de malformations en voie de transformation.

BAILEY et CUTLER interprètent la morphologie de leur lésion comme une forme de régression partielle du tissu pancréatique.

A ces différents exemples d'hypoglycémie avec tumeur *non insulaire* du pancréas, formant une véritable entité pathologique, nous ajouterons un nouveau cas d'hypoglycémie spontanée manifeste coexistant avec une lésion du pancréas très voisine de celle mentionnée dans l'observation de BAILY et CUTLER.

(Observation n° IV du Professeur Agrégé BOULIN.)

OBSERVATION I

(MALLET GUY — Avril 1941)

Femme de 56 ans — vue le 24 août 1940.

Ictère. — Ayant débuté il y a 25 jours progressivement.

— Prurit intense.

— Selles décolorées.

— Urines foncées.

— Aucune variation.

Etat général. — Amaigrissement, grande asthénie, mais ces troubles de l'état général existent depuis plusieurs années.

Signes fonctionnels. — Douleurs post prandiales localisées à l'hypochondre gauche — brûlures d'estomac — digestions difficiles, constipation opiniâtre.

Examen. — Ictère très marqué.

Foie déborde de 4 travers de doigt le rebord costal.

Très grosse vésicule descendant jusqu'à l'ombilic.

Examens biologiques.

Urines : présence de sels et pigments.

Ni sucre, ni albumine.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée :

0,55 1,38 1,33.

Intervention : cholécystogastrostomie.

Bien supportée.

Le soir : coma : température à $35^{\circ}2$, résolution musculaire totale.

L'injection de 700 cc. de sérum glucosé en I V fait sortir la malade du coma, mais y retombe quelques heures plus tard — et aboutit à la mort.

Vérification.

Foie : atrophie jaune claire,

Pancréas : partie moyenne : tumeur localisée respectant la partie gauche qui semble atrophique et envahissant la tête.

Examen histo-pathologique.

Foie : altération très importante des travées, signes d'hépatite avec infiltration diffuse lympho-plasmocytaire.

Pancéas :

— Tête : pancréatite scléreuse très marquée avec de larges bandes fibreuses envoyant des digitations interlobaires et même interstielles.

Ilots de Langherans normaux.

— Partie moyenne : quelques rares acini à peu près intacts. Hypertrophie des îlots.

— Queue : tissu fibreux — îlots de Langherans, les uns augmentés de volume, les autres diminués, tous véritablement altérés.

Pas de trace de pancréas exocrine.

OBSERVATION II

(LERICHE et SCHNEIDER) Mai 1941

Homme de 30 ans.

En novembre 1936 :

Coliques violentes après les repas.

Crises de plus en plus fortes souvent vers minuit.

Douleurs abdominales et lombaires continues avec paroxysmes.

Dégoût alimentaire.

Amaigrissement 15 kg.

Fin juin 1937 :

Laparotomie : pancréatite évidente (organe triplé de volume, criblé de noyaux durs et élastiques).

Gastro-entérostomie — aucune amélioration.

Août 1937 :

Douleurs croissantes.

Radio : montre un élargissement notable du cadre duodénal, et de la stase de la deuxième portion du duodénum.

Diagnostic : pancréatite scléreuse.

Pour soulager les douleurs : infiltration anesthésique du splanchnique gauche : crise immédiate d'hypoglycémie (demi-coma) aussitôt arrêtée par administration de sucre.

Les recherches sont donc orientées vers l'hyperinsulinisme :

Glycémie à jeun 0,84.

Epreuve d'hyperglycémie provoquée après injection de 50 cc. de glucose.

A jeun : 0,84.

1 heure après : 0,65.

2 heures après : 0,65.

L'hyperinsulinisme est certain.

21 août 1937. — L'exploration du pancréas est décidée.

Pancréas : gros, mamelonné avec des séries de bosselures, tête normale.

On décide une pancréatectomie gauche (technique MALLET GUY).

Longueur du pancréas réséqué : 11 cm.

Examen histologique : sclérose irrégulièrement répartie : interlobulaire et autour des canaux excréteurs.

Nombre des îlots peu augmenté ainsi que leur volume. Suites simples — fistule pancréatique.

Amélioration considérable de l'état général qui dure jusqu'au 26 septembre.

26 septembre :

Amaigrissement reprend.

Fistule recommence à couler.

Glycémie à jeun : 1,13.

Hyperglycémie provoquée : ingestion de 50 cc. de glucose.

A jeun : 1,13.

1 heure après : 2,56.

2 heures après : 4,05.

3 heures après : 1,05.

Les jours suivants, douleurs profondes sous-costales droites semblant correspondre à la vésicule.

Radio montre une stase duodénale.

14 octobre : cholécystostomie — amélioration, puis les douleurs reparaissent.

Exploration lipiodolée : rétrécissement et arrêt au niveau de l'ampoule de Vater.

22 octobre : exploration sous Evipan.

On trouve une masse kystique œdémateuse au niveau de la tête du pancréas : aspect de tumeur.

Biopsie : examen histologique.

Epithélioma canaliculaire.

— Mort dans le marasme le 6 décembre.

OBSERVATION III

(BAILEY et CUTLER (Mai 1938))

Femme de 56 ans — Amenée à l'hôpital dans le coma.

Histoire de la maladie :

Début des malaises il y a 17 mois.

D'abord deux crises par semaine, puis quatre durant deux à cinq minutes, puis crises journalières de 15 minutes.

Malaises :

Débutant sans prodrome.

Confusion mentale — désorientation.

Après chaque malaise — sensation de fatigue, disparaissant rapidement dès l'absorption de thé ou au repos. Amnésie complète.

Comportement normal en dehors des crises.

Antécédents personnels et collatéraux :

Rien à signaler; amaigrissement de 14 livres.

A son entrée à l'hôpital :

Examen : coma profond (survenu brusquement).

Paralysie du bras et jambe gauches.

Réflexes tendineux : membres supérieurs normaux.

Membres inférieurs : achilléens et rotuliens abolis des deux côtés.

Signe de Babinski à gauche — normal à droite.

Incontinence d'urine.

Glycémie 0,32.

Après injection de 25 gr. de glucose I V récupération de la conscience presque immédiatement;

disparition de l'hémiplégie et des troubles des réflexes.

L. C. R. : pression 95 mmg. Protéine : 19 mmg. Sucre 16 mmg.

Les jours suivants glycémie entre 0,40 et 0,75.

Malaises enrayés par administration d'hydrates de carbone.

Intervention (11^e jour après son entrée).

On découvre une petite tumeur ronde et dure au voisinage de l'artère splénique.

Extirpation.

Aspect très différent de celui d'un adénome insulaire.

On décide donc une pancréatectomie large.

Résection du pancréas sur la moitié de sa longueur.

(14 gr. 5 de tissu enlevé) — Splenectomie. Biopsie du foie.

Suites : bonnes.

200 gr. de glucose par 24 heures.

Glycémie : premier jour : 2 gr. 15.

Les jours suivants : 1,28 0,59 0,95.

Aucune nouvelle crise depuis l'opération.

Six mois plus tard : excellente santé; glycémie normale.

Examen anatomo-pathologique.

Tumeur encapsulée $1,3 \times 1,2 \times 0,8$.

Pesant 2 à 3 gr.

Essai biologique :

1 mmgr. tissu tumeur : 0 unité insuline.

1 mmgr. tissu pancréas : 3 unités insuline.

Histologie de la tumeur :

Colorations : hématoxyline éosine, éosine bleu de méthylène, bleu aniline Mallory.

Centre du nodule :

Cordons de cellules épithéliales.

Rares formations canaliculaires.

Autour des cordons, larges prolongements de tissu conjonctif.

Aucune image de mitose.

Périphérie : cordons et masses faites de cellules de la taille des cellules acineuses normales.

Noyau ovalaire.

Densité de chromatine moyenne.

Protoplasme abondant mais non granuleux.

Nombreux canaux semblables aux canaux excréteurs entourés de tissu conjonctif rétractile et fibreux.

Aucune granulation semblable à celles des cellules des îlots.

L'étude des bords montre que la capsule fait défaut en un certain endroit où tissu pancréatique et tissu du nodule se mêlent intimement. Cet aspect ressemble à celui d'une tumeur envahissante mais les cellules ne présentent aucun caractère de croissance rapide — et — le caractère du tissu conjonctif et ses relations avec les cordons cellulaires sont plutôt le fait d'une lésion de sclérose que celui d'un tissu en état de prolifération.

Parenchyme pancréatique : normal.

Foie et rate : normaux.

OBSERVATION IV

(Professeur Agrégé BOULIN — février 1941)

(La malade a été adressée par le Docteur DARNAUD avec le diagnostic d'hypoglycémie spontanée et une étude bioclinique complète).

Mlle D..., 14 ans.

Enfant vive, intelligente.

De constitution normale.

Encore impubère.

Antécédents personnels et familiaux :

Rien à signaler.

Aucune affection d'ordre endocrinien n'est retrouvée dans la famille.

Histoire de la maladie :

Début en juillet 1939, marqué par de la somnolence survenant l'après-midi, 2 à 3 heures après les repas. Gardant le même horaire, les malaises deviennent de plus en plus sévères et fréquents : quotidiens ou même bi-quotidiens.

A la somnolence s'ajoutent des troubles du caractère : irritabilité, entêtement, de la désorientation.

Parfois narcoplasie brusque.

Ces malaises cessent immédiatement après ingestion d'une boisson sucrée ou d'un petit repas.

20 mars 1940 : premier coma.

— Apparu 3 heures après le repas du midi.

— Précédé de tremblements, de vomissements.

— Convulsions généralisées — aucun signe de localisation.

— A cédé à l'ingestion d'environ 30 gr. de glucose.

— A été suivi d'amnésie complète.

Quelques jours plus tard, les examens de laboratoire ont fourni les résultats suivants :

— Glycémie à jeun à 16 heures : 0,49.

— Courbe d'hyperglycémie provoquée :

	glycémie	glucosurie
8 h. 30	à jeun 1,35	0
8 h. 45	<i>ingestion de 50 gr. de glucose</i>	
9 h. 15	1,98	0
9 h. 45	2,24	traces
10 h. 15	1,85	traces
10 h. 45	1,82	0
11 h. 45	1,42	0

Flèche hyperglycémique : 0,89.

Durée de réaction : 3 h. 12 m.

Aire de réaction : 1,42.

Le 30 avril : nouveau coma.

Apparu la nuit à 3 heures du matin.

— Convulsions, morsure de la langue.

— Puis contracture.

Le 8 mai : cycle des glycémies des 24 heures.

8 h. 30	0,76
11 h. 30	0,53
14 h. 30	0,50
20 h. 30	0,46

Aggravation très rapide des malaises aboutissant à un véritable état de Mal.

Accès souvent biquotidiens — réalisant parfois le type de la grande hypoglycémie convulsive avec même de temps en temps de véritables paralysies gauches à type hémiplegiques.

Plus souvent :

Périodes de confusion mentale; de narcolepsie brusque; ou de coma simple.

Tout phénomène cédant à l'ingestion de sucre, toujours suivi d'amnésie complète, et survenant malgré l'institution de quatre repas par jour riches en hydrates de carbone, et la prise de nombreux morceaux de sucre.

Examen pratiqué le 28 août 1940 :

Enfant plutôt grasse, au faciès bouffi.

Toujours impubère.

Examen somatique :

L'examen neurologique et endocrinien ne révèle rien d'anormal.

Examen de l'abdomen : aucune tumeur décelable.

Examens complémentaires :

T. A. : 10-6. Tachycardie.

Métabolisme de base : — 8,6 %.

Radio du crâne montre une selle turcique normale.

Cycle de glycémies de 24 heures (le 30 août).

glycémies (gr.)

9 h.	1,05
11 h. 30	0,70
14 h. 30	0,50

Malaise vers 16 heures : absorption de nombreux morceaux de sucre.

19 h.	0,75
20 h. 30	1 gr.

Conclusions. — La nature de ces accidents ne peut faire de doute.

Il s'agit d'une hypoglycémie spontanée grave — qui impose le traitement suivant :

1°) *Régime alimentaire :*

8 heures 30. — Pain, jambon, fruit, confiture.

10 heures 30. — Café au lait, un fruit.

12 heures. — Un sucre.

12 heures 30. — Hors-d'œuvre crus. Viande grillée.

150 gr. de pommes de terre. 100 gr. de pain. Un fruit.

15 heures. — Un sucre.

16 heures. — Thé, pain, confiture, fruit.

18 heures. — Un fruit.

19 heures. — Un sucre.

19 heures 30. — Potage. 100 gr. de nouilles. 50 gr. de viande. Salade fruit. 100 gr. de pain.

22 heures. — Pain, fruit, miel.

1 heure du matin : une bouillie au lait.

2°) Deux injections S. C. par jour.

Une injection d'adrénaline à 16 heures.

Une injection d'extrait hypophysaire à 22 heures.

*
**

Grâce à ce régime — amélioration manifeste.

— Plus de crises nocturnes.

— De temps en temps quelques malaises vers 4 heures de l'après-midi, mais plus de coma.

Le 16 octobre :

Cycle des glycémies de 24 h. avec ce régime.

A jeun	0,97
--------	------

10 heures	1,22
-----------	------

12 heures	0,65
-----------	------

14 heures	0,60
-----------	------

15 heures	0,47
-----------	------

Début du malaise — somnolence.

15 heures 30	0,32
--------------	------

Transpiration, mouvements désordonnés obnubilation
tremblements.

18 heures	0,85
-----------	------

20 heures	0,80
-----------	------

22 heures	0,58
-----------	------

Devant l'aggravation croissante des manifestations, le Docteur BOULIN cherche à faire préparer une hormone hypophysaire diabétogène en vue de freiner l'hyperinsulinisme. Les difficultés matérielles actuelles ayant rendu cette préparation impossible, il se résigne à conseiller l'intervention.

29 octobre 1940. — Intervention.

Compte rendu opératoire (Professeur agrégé d'ALLAINES).

Anesthésie au protoxyde (sans anesthésique de base).

Sérum glucosé en injection intraveineuse continue au cours de l'opération. Laparotomie transversale avec section des deux grands droits. Le jour est important mais

malgré cela l'opération est rendue longue, pénible et très profonde par l'importance de l'élément adipeux.

Durée de l'ouverture et de l'hémostase pariétale (20 minutes).

On aborde le pancréas par la voie inter-gastrocolique.

Section de l'épiploon qui est gros et vasculaire. On reconnaît le pancréas dont la queue et le corps sont parfaitement visibles et bien délimités par une infiltration de novocaïne au niveau des bords.

Le pancréas est rose, lisse, non congestionné, non volumineux. A l'union du corps et de la queue il existe sur la face antérieure un nodule (grain de raisin) arrondi, saillant, dur et piqué de rouge dont l'aspect est celui d'un adénome de Langherans.

Un centimètre au-dessus une petite saillie (grain de blé) de nature douteuse est parfaitement visible.

On explore complètement par la palpation la tête et le corps du pancréas; grâce à un décollement du bord inférieur de la queue, on peut la pincer entre deux doigts.

On ne perçoit rien d'anormal.

Exploration de la tête grâce au décollement duodéno-pancréatique. On peut voir la face postérieure du pancréas jusqu'au bord droit de l'aorte. L'adiposité du sujet interdit d'aller plus loin.

La vue et la palpation ne montrent rien.

On procède alors à l'ablation de la petite tumeur en passant au large de sa capsule; les vaisseaux sont abondants, toute ligature est impossible à cause de la profondeur. L'hémostase doit être faite au bistouri électrique.

On détruit le petit nodule suspect sus-jacent.

En fin d'opération l'hémostase est correcte, il reste un cratère de 1 cm. 1/2 de profondeur sur le pancréas où l'on met en place une mèche.

Fermeture de la paroi en trois plans, soies perdues.

Durée : 2 heures 1/2.

Transfusion : 200 gr. post-opératoire.

Bonne pression artérielle durant toute l'intervention.

Pas de crise d'hypoglycémie.

La pièce montre un nodule (grain de raisin) couleur gris rose, dur, centre très dur comme calcifié.

Compte-rendu anatomo-pathologique (Mlle DOBKEVITCH).

Tumeur du pancréas :

La pièce a été fixée dans le fixateur de Bouin, et colorée par l'Hématéine-éosine, le Van Gieson, l'hématoxyline de Mallory, le Pappenheim.

La tumeur est encapsulée et limitée par une coque fibreuse nette, sauf en un point. Elle est constituée au centre par des cordons de cellules épithéliales indifférenciées, cordons qui sont séparés et aplatis par d'épais trousseaux d'un collagène très dense; ces cellules sont de taille moyenne, avec un noyau ovalaire d'une densité en chromatine moyenne, et un cytoplasme clair et mal limité; elles ne montrent aucune tendance à une organisation glandulaire.

En d'autres points, et surtout à la périphérie, ces cordons indifférenciés font place à des plages plus larges, dans lesquelles les cellules sont plus volumineuses et montrent un cytoplasme mieux limité, vacuolaire ou même parfois finement granuleux; ces plages sont creu-

sées de cavités pseudo-acineuses, autour desquelles les cellules s'ordonnent et prennent un aspect cylindrique; on constate même la présence de canaux excréteurs avec leur revêtement cubique aplati.

La tumeur est encapsulée presque partout, sauf en un point, où il existe toutes les transitions entre la glande normale et la tumeur proprement dite.

On est frappé par l'extrême régularité des cellules, l'absence de mitoses ou de monstruosité, même dans les cordons les plus indifférenciés, et par l'importance de la sclérose. L'aspect n'est pas celui d'une tumeur en évolution, d'un épithélioma, mais d'une malformation en voie de régression, la sclérose s'accompagnant d'une dédifférenciation progressive des éléments épithéliaux. Ce remaniement est complété par l'apparition de nodules de calcification. Il est à noter que cette calcification paraît se faire sur les travées épithéliales dont on reconnaît encore les contours, par un processus analogue à celui qu'on observe dans certaines tumeurs cutanées bénignes qualifiées à tort d'« épithéliomas » de Malherbe.

La glande voisine paraît normale.

L'absence de fixation appropriée n'a pas permis une étude approfondie des sécrétions glandulaires.

Suites opératoires immédiates — satisfaisantes.

Pas de vomissement — Pas de crise.

Examen du 30 octobre.

Examen somatique : rien d'anormal.

Glycémie : 0,33 (sans malaise).

Diurèse : 500 cc. (ni sucre, ni albumine).

Legal + Gerhart —

T. A. : 10 1/2 — 6.

Le 2 novembre (soit le troisième jour après l'intervention) réapparition des accidents : torpeur, désorientation malgré l'absorption de 120 gr. de glucose par 24 h.

Glycémie à 0,52.

Ni glucosurie, ni acétonurie.

Examen neurologique : réflexes tendineux normaux, réflexes de défense exagérés — pas de signe de Babinski. Puis aggravation rapide : agitation — délire — convulsions.

Le 17 novembre : apparition d'une fistule à type pancréatique.

Le 30 novembre : glycémie à jeun 0,36.

Ni glucosurie; ni acétonurie.

T. A. : 11-6.

Crises violentes mais sans coma.

Le 8 décembre :

Cycle glycémique de 24 heures

8 h.	0,78 (à jeun)
10 h.	0,48
12 h.	0,61
14 h.	0,42
16 h.	0,39 malaise
18 h.	0,80
20 h.	0,54
22 h.	0,45

Devant la persistance de ces accidents hypoglycémiques, on se décide à réintervenir en vue de pratiquer une pancréatectomie aussi large que possible.

Le 20 décembre 1940 :

— Deuxième intervention —

Compte-rendu opératoire (Professeur agrégé d'AL-LAINES).

Anesthésie ; protoxyde (sans anesthésique de base).

Sérum glucosé en injection intraveineuse continue au cours de l'opération. Laparotomie transversale suivant l'ancienne cicatrice, avec en plus une incision verticale jusqu'au sternum, transformant l'incision en T renversé.

I — Temps opératoire — Découverte du pancréas.

Ce temps est très gêné par des adhérences fusionnant colon et estomac, par la présence d'une fistule pancréatique.

Pour disséquer cette fistule on est conduit à libérer l'estomac et le colon; sans le vouloir on supprime une partie importante du méso-colon mais l'intestin reste vascularisé.

On finit par libérer le pancréas dans toute l'étendue du corps et de la queue.

2 — Libération du pancréas dans l'ordre suivant :

a) Infiltration de novocaïne, qui décolle les bords et protège les plexus solaires.

b) Libération de la rate grâce à laquelle on peut passer derrière le pancréas; libération du corps du pancréas avec ligature de la veine et de l'artère splénique. On arrive jusqu'aux vaisseaux mésentériques, et le pancréas est sectionné au bord droit de ces vaisseaux.

Hémostase de la tranche pancréatique par ligatures et clips.

On ne voit pas de canal glandulaire. En fin d'opération pas de saignement.

Une mèche dans la région.

Fermeture pariétale : soies perdues.

Durée : 3 heures 1/2.

Transfusion : 300 grammes.

Compte-rendu anatomo-pathologique de la pièce extirpée à la suite de la deuxième intervention le 20-12-40. (Professeur agrégé DELARUE).

La pièce opératoire est constituée par le corps et la queue du pancréas et par la rate.

L'épiploon reliant l'extrémité de la queue du pancréas au hile splénique est long de 2 cm.

Le corps : l'aspect, la consistance du parenchyme ne présente aucune anomalie, notamment sur la tranche de section.

La queue : est marquée au contraire par une induration élastique, ligueuse par places s'étendant du bord supérieur au bord inférieur, assez nettement limitée vers l'union avec le corps de l'organe.

A la coupe : cette zone indurée est homogène et de teinte blanc jaunâtre. Au bord supérieur de la queue se voit le point de départ de la fistule pancréatique observée au cours de l'intervention, des franges épiploïques sont adhérentes au pourtour de cette zone, qui est environnée de quelques foyers de steato-nécrose.

Des ganglions hypertrophiés, congestionnés se voient à la face postérieure de cette partie du pancréas. Le poids du parenchyme enlevé est de 25 gr. (le poids total à l'âge

de 16 ans chez une femme est de 43 gr. d'après ROESSLE et ROULET). La rate est macroscopiquement normale. Poids 105 gr. (normal à cet âge).

Etude histologique.

Elle a porté sur un certain nombre de coupes vertico-sagittales, parallèles, intéressant l'épiploon pancréatico-splénique, la queue, et le corps.

Elle a permis les constatations suivantes :

La région indurée intéressant la totalité de la queue correspond à des lésions de pancréatite scléreuse. Un tissu conjonctif dense dissocie les lobules glandulaires dont les éléments acineux sont tous collabés et en différenciation canaliculaire, tandis que les îlots endocriniens restent particulièrement visibles et volumineux.

C'est une sclérose apparemment assez jeune, parsemée de cellules inflammatoires polymorphes, indice du caractère probablement récent de cette pancréatite scléreuse localisée.

Cependant sur une coupe, passant par l'origine de la fistulette, du bord supérieur, qui correspond au point d'implantation de la tumeur extirpée précédemment, se voit une prolifération épithéliale dont le type est assez malaisément définissable tant à cause des éléments qui la constituent que des altérations inflammatoires dont cette région est le siège. Des groupements acineux s'y observent, mais aussi des cordons cellulaires présentant une indiscutable continuité avec des îlots langheransiens sont proches.

Outre ces faits essentiels, l'étude histologique montre que tous les ganglions trouvés par dissection de la pièce

opératoire sont en réaction inflammatoire subaiguë sans aucun indice néoplasique, qu'enfin, en dehors de cette zone indurée de la queue du pancréas, tout le parenchyme extirpé est dépourvu d'anomalies histologiques. Les éléments endocriniens y sont aussi nombreux que les lobules glandulaires. Ni dans les gaines nerveuses, ni dans les lymphatiques, ne se voient d'éléments de propagation épithéliomateuse, notamment au voisinage immédiat de la tranche de section opératoire.

En résumé : il n'est possible d'observer sur cette pièce opératoire de prolifération épithéliomateuse qu'au voisinage immédiat de la tumeur extirpée précédemment et en une zone très restreinte. Aucun indice de propagation ne s'observe dans le reste du pancréas enlevé, ni à son voisinage.

Suites immédiates satisfaisantes :

Le lendemain : glycémie : 1,35 — glucosurie 6 grammes 80 ‰ — pas d'acétonurie.

Dès le 23 décembre :

Réapparition des accidents.

Absences, mouvements convulsifs.

Examen neurologique :

Abolition des réflexes tendineux.

Signe de Babinski bilatéral.

Examen de laboratoire :

Glycémie à 0,40.

Le 25 décembre : écoulement de liquide pancréatique par la mèche.

Les accès hypoglycémiques deviennent journaliers, souvent surviennent deux crises par 24 heures.

Le 13 janvier :

Hémorragie profuse, importante, par la plaie et intestinale. Le lendemain moelena.

— Transfusion.

Numération et formule :

Hémoglobine : 85 %.

G. R. : 3.000.000.

G. B. : 10.500.

Polynucléaires : 81 %.

Moyens mononucléaires : 12.

Lymphocytes : 2.

Monocytes : 1.

Le 15 janvier : nouvelle hémorragie.

Le 23 janvier : nouvelle hémorragie.

Hémoglobine : 80 %.

G. R. : 3.240.000.

G. B. : 13.000.

Polynucleaires : 85.

Moyens mononucléaires : 10.

Lymphocytes : 1.

Monocytes : 1.

Transfusion.

29 janvier : fistule colique partielle, matières dans le pansement.

Vers le 6 février :

Apparition d'un syndrome infectieux :

Etat fébrile.

Pouls rapide.

Hyperleucocytose à 18.000.

Ventre ballonné — Ascite.

Membres inférieurs : douleurs, œdèmes, impotence presque complète.

Le 13 février : enfant très pâle, très amaigrie.

Persistance de la fistule stercorale.

Examen neurologique :

— Paralyse à type quadriplégique.

— Grosse atrophie musculaire.

— Réflexes tendineux abolis.

— Pas de troubles de la sensibilité.

— Signe de Babinski en extension.

Le 15 février : mort par hémorragie intestinale.

DISCUSSION CLINIQUE

Avant toute intervention qui révéla des lésions importantes du pancréas, le *tableau clinique* représenté par cette hypoglycémie pouvait faire discuter diverses pathogénies.

Rôle de l'Hypophyse.

L'aspect assez particulier de cette enfant rappelant d'assez près celui d'une adiposo-génitale, l'absence de règles devaient amener à discuter cette hypothèse.

Mais cet aspect morphologique était d'apparition récente; la malade avant tout malaise était mince et vive. Cet accroissement pondéral rapide doit s'expliquer par le régime d'extrême suralimentation auquel elle a été soumise. Quant à l'aménorrhée, c'est un trouble si banal au cours de toutes les manifestations endocriniennes qu'elle ne saurait nous surprendre.

Par ailleurs, au cours des diverses observations publiées (CAMMDIGE 1910, WILDE en 1931) il ne nous a jamais été permis de constater des accidents hypoglycémiques aussi sévères que ceux que présentaient cette malade. La glycémie — sauf dans le cas de SNAPPER

et VAN CREFELD où elle a été observée à 0,30 — ne présentait jamais un abaissement aussi considérable.

Enfin, la selle turcique présentait des dimensions normales aux R. X.

Origine thyroïdienne.

C'est une hypoglycémie exceptionnelle.

Cette enfant ne présentait aucun signe clinique de myxœdème même fruste, et le métabolisme de base fut trouvé à — 8,5 %.

Origine surrénale.

On a relaté plusieurs hypoglycémies graves de cette nature, en particulier le cas publié par RABINOVITCH et BARDEN où la glycémie descendit à 0,25 et où le malade mourut dans le coma; l'autopsie révéla une dégénérescence lymphoïde de la médullaire.

ANDERSON rapporta un cas de coma hypoglycémique relevant d'une tumeur carcinomateuse du cortex de la surrénale gauche.

La gravité de l'hypoglycémie, l'état d'extrême asthénie, les troubles psychiques à type mélancoliques, que présentait cette malade simulaient d'assez près une telle hypoglycémie.

Cependant, cette hypothèse pouvait être d'emblée écartée, car à aucun moment, même au cours de comas profonds, il n'y eut de chute tensionnelle, celle-ci se maintenant toujours aux environs de 10-6.

Origine hépatique apparaissait elle aussi assez peu vraisemblable. Le carcinome du foie en particulier a pu être à l'origine d'hypoglycémie grave, mais l'état général est rapidement atteint, le foie augmenté de volume. Enfin, l'hypoglycémie survient plus ou moins brusquement, mais n'est jamais progressive et paroxysmique comme chez cette malade.

En définitive — l'aspect particulier des crises et des courbes glycémiques, cet état progressif d'aggravation devaient orienter le diagnostic vers une affection pancréatique. L'examen macroscopique du pancréas au cours de la première intervention fit croire à la présence d'une tumeur adénomateuse, mais les examens anatomo-pathologiques que nous avons rapportés sont formels quant à l'absence de tumeur langheransienne.

Une telle constatation aurait pu mettre en doute la nature hypoglycémique des accidents observés chez cette malade.

Mais il existe des arguments irréfutables en faveur de l'hypoglycémie.

D'une part, les différents examens biologiques ont montré qu'il existait une hypoglycémie suffisamment importante pour expliquer tous les malaises que présentait cet enfant. La glycémie fut en effet trouvée à maintes reprises à des chiffres inférieurs à 0,40.

Pour SEALE HARRIS et la plupart des auteurs on verrait apparaître les accidents graves de l'hypoglycémie lorsque la glycémie s'abaisse au-dessous de 0,50.

Mais de nombreux auteurs : WEICHMANN, KOCH, JOSLIN, M. LABBE et BOULIN, ont fait remarquer à juste titre que le seuil du taux de la glycémie correspondant à l'apparition de ces accidents était essentiellement variable d'un jour à l'autre, d'un moment à l'autre chez un même malade. Il n'existe aucune proportionnalité entre l'abaissement de la glycémie et la gravité des accidents.

KLEIN et HOLZER relatent un cas où la glycémie tomba à 0,19 sans que le malade n'accusât le moindre trouble.

Dans l'observation que nous venons de rapporter, nous avons pu constater une glycémie à 0,33 (le 30 octobre) sans aucun malaise. D'autre part, les malaises légers ou graves apparaissaient toujours loin des repas et étaient immédiatement dissipés par l'ingestion d'hydrates de carbone. Par ailleurs, ces malaises sont devenus progressivement croissants en nombre et en intensité.

Tous les accidents survenus chez cette malade ont été couramment observés au cours des divers syndromes glycopéniques. Les phénomènes nerveux ont spé-

cialement été étudiés par FEINER, SOLTZ et HAUN qui les ont classés en trois groupes :

1°) Troubles paroxystiques de la conscience, se terminant par l'inconscience.

2°) Troubles paroxystiques psychiques qui comprennent :

instabilité, émotivité

mouvements désordonnés

troubles de la parole

céphalée, fatigue.

3°) Troubles neurologiques objectifs.

Chez cette malade ces trois groupes de symptômes sont facilement retrouvés.

Par ailleurs, la variété des comas observés est encore un caractère particulier d'hypoglycémie.

Chez cette malade on a pu voir à la suite l'un de l'autre un coma flaccide, avec résolution musculaire complète, puis un coma convulsif.

C'est d'ailleurs cette dernière forme qui fut observée le plus souvent dans le cas que nous rapportons, les contractures se localisant à gauche à type hémiplégique, et pouvant être suivies de paralysies du même type.

Comme il est classique de l'observer au cours de comas insuliniques, ces paralysies regressaient dans le

cours des heures suivantes sans laisser aucune séquelle et récidivaient lors de nouveaux accès.

La découverte d'un signe de Babinski au cours de telles paralysies fait la preuve de l'origine centrale de ces accidents, et sa disparition en même temps que les troubles moteurs montre qu'il s'agit de lésions du système nerveux central réversibles.

Il semble que nous puissions ranger dans le même ordre de faits, la quadriplégie qu'a présentée cette malade, à la phase terminale, soit 48 heures avant sa mort.

Il s'agissait d'une quadriplégie flasque, en résolution musculaire complète, avec abolition des réflexes et un signe de Babinski bilatéral.

Nous avons peu de précisions quant aux lésions anatomiques responsables d'un tel syndrome.

Chez des sujets morts de coma hypoglycémique avec paralysie on n'a le plus souvent, découvert aucune lésion macroscopique cérébrale.

Cependant WOHLWILL rapporte une observation où il a noté un état particulièrement friable du cerveau, puis dans deux autres cas il aurait constaté des lésions histologiques variées portant sur les cellules ganglionnaires de la glie et aussi sur les cylindraxes. Plus récemment BODECHTEL en 1933 aurait découvert des

lésions anatomiques importantes du cortex et du corps strié.

Divers cas d'hémiplégies définitives, d'aphasie chronique, de troubles intellectuels graves ont été rapportés par BOULIN comme séquelles d'accidents hypoglycémiques.

En définitive, il semble donc que dans certains cas l'hypoglycémie grave puisse engendrer des lésions importantes et diffuses du système nerveux central qui auraient progressé au-delà de la réversibilité.

Enfin nous voudrions insister sur l'horaire très particulier des accidents hypoglycémiques.

Ils survenaient loin des repas, et spécialement à heure fixe, 2 à 3 heures après le repas du midi. En effet, les différentes courbes glycémiques pratiquées dans les 24 heures ont montré que le taux le plus bas de la glycémie était toujours atteint entre 14 h. 30 et 15 h. 30, soit 2 à 3 h. après le repas du midi et qu'il correspondait avec l'installation du malaise. Les courbes glycémiques de la journée qui sont reproduits dans cette observation montrent la netteté de cette hypoglycémie post prandiale.

DISCUSSION PATHOGENIQUE

La tumeur extirpée au cours de la première intervention pas plus que l'induration fibreuse trouvée dans la queue du pancréas ne présentent les caractères d'un tissu insulaire.

En effet, si cette tumeur est encapsulée comme un adénome Langheransien, elle ne l'est pas en totalité, d'autre part on constate qu'elle est constituée de plusieurs éléments :

— des plages cellulaires creusées de cavités pseudo-acineuses, — des canaux excréteurs.

— des cordons de cellules épithéliales, séparés par d'épais trousseaux de collagène; ce sont des cellules régulières, sans image de mitoses ou de monstruosité.

— une grande abondance de tissu de sclérose.

Quant à l'induration occupant la queue du Pancréas on y retrouve les différents éléments du parenchyme pancréatique normal (acineux et insulaire) et une grande abondance de tissu conjonctif dense.

Enfin, juste au point d'implantation de la tumeur

pré-citée, on a pu constater une prolifération épithéliale malaisément définissable.

Mais en aucun endroit on n'a pu noter de prolifération cellulaire ni d'images de mitose, ni aucun indice de propagation.

Enfin, en dehors de ces lésions le parenchyme pancréatique est normal.

Ces différentes constatations histologiques laissent à penser qu'il ne s'agit donc pas d'un épithélioma.

Au contraire, il semble s'agir de lésions en voie de régression si on en juge par l'abondance du tissu de sclérose; et, les différents éléments cellulaires rappelant ceux du parenchyme sain seraient plus ou moins dissociés par celui-ci.

Nous aboutirons donc à la même conclusion que BAILEY et CUTLER qui font de ces lésions des malformations à un stade plus ou moins avancé de régression.

On conçoit que les constatations de telles lésions rendent des plus obscures la pathogénie de cette hypoglycémie. A ce sujet nous nous bornerons à émettre différentes hypothèses car aucun argument n'est venu affirmer la nature précise de l'hyperinsulinisme.

a). *Tumeur insulaire passée inaperçue.*

Nous avons signalé de nombreux cas d'hypoglycémie relevant d'un adénome Langheransien. Il s'agit le

plus souvent de tumeur bien encapsulée et de petite dimension. Dans la pièce extirpée, comprenant plus de la moitié de la glande pancréatique, il n'a pas été possible d'identifier une telle tumeur.

L'exploration minutieuse, au cours de l'intervention, du reste du pancréas, n'a pas permis de suspecter le moindre adénome. Nous ne pouvons cependant exclure d'une façon certaine la possibilité d'une telle éventualité. Un adénome langheransien aura pu passer inaperçu alors qu'il siégeait en plein parenchyme glandulaire.

b) *Ces lésions sont-elles susceptibles de sécréter une hormone hypoglycémiante ?*

Depuis la théorie du balancement dans les îlots émise par LAGUESSE en 1905, de nombreuses recherches ont été faites sur l'histologie et la physiologie de la glande endocrine du pancréas.

HICKEL et NORDMANN — 1926.

GUTMANN — HERXEIMER — 1926.

BIERRY et KOLLMANN — 1927.

FLORENTIN et PICARD — 1936.

PALLOT en 1938.

On sait que LAGUESSE a soutenu, sur l'appui d'arguments histologiques, la transformation d'éléments acineux en îlots.

Les cellules acineuses sont susceptibles de prendre

des caractères langheransiens et inversement les cellules endocrines peuvent récupérer leur fonction exocrine en reprenant le type des cellules acineuses. LAGUESSE a basé cette théorie sur de nombreuses expérimentations. En particulier chez les pigeons soumis au jeûne, puis nourris à nouveau, il a pu constater la formation de nouveaux îlots aux dépens du parenchyme exocrine, puis la disparition de ces îlots, sans dégénérescence vraie ni destruction des éléments insulaires. Il y a donc un simple retour à l'état exocrine primitif.

L'auteur a vu là la preuve expérimentale du balancement dans les îlots endocriniens.

Chez l'adulte, LAGUESSE a pu constater une telle transformation : la plupart des îlots sont en effet en continuité avec les acini. Si l'on étudie les îlots offrant des points de continuité, on se convainc facilement que la majorité d'entre eux représentent une série de formes de transition entre l'état acineux et l'état endocrinien, tandis que d'autres représentent une série inverse entre îlots et acinus — mais cette forme de « retour » est beaucoup plus rare.

Les recherches faites plus récemment par BIERRY et KOLLMANN, par FLORENTIN et PICARD ont abouti aux mêmes conclusions. Ces derniers auteurs ont constaté, dans les cas d'hyperplasie des îlots, dans les zones marginales de nombreuses images de transition acino-insulaire :

— disparition de la striation basale des éléments cellulaires,

— déplacement du noyau vers le centre de la cellule,

— modifications de colorabilité et de structure du noyau,

— éclaircissement notable du protoplasma.

Or, dans l'observation que nous rapportons, l'examen histologique a permis de constater au niveau du point d'implantation de la tumeur, une prolifération épithéliale où il est possible d'observer des groupements acineux, mais aussi des cordons cellulaires présentant une indiscutable continuité avec les îlots Langerhansiens tout proches.

Cette constatation semble donc bien être une nouvelle illustration chez l'homme de la théorie du balancement de LACUESSE, c'est-à-dire de la régénération des îlots aux dépens des acini.

Mais rien ne nous permet d'affirmer que tous les éléments cellulaires du pancréas altéré sont en voie de transformation insulaire.

Par ailleurs de nombreuses objections se dressent contre cette hypothèse. Elles ont été énoncées par BAILEY et CUTLER, dans la discussion de leur observation : a) les cas antérieurs semblables rapportés par ces auteurs, que nous avons nous même signalés, ne présentaient pas de signes d'hypoglycémie. b) L'essai biolo-

gique d'un des fragments n'a donné aucun résultat. Il n'a malheureusement pas été pratiqué dans le cas que nous rapportons.

c) Enfin, l'examen histologique n'a pas permis de découvrir les granulations caractéristiques des cellules insulaires en activité.

Les colorations employées ici ne permettaient pas de rechercher ces granulations.

Enfin, dans le cas que nous discutons, l'extirpation des lésions n'a pas entraîné la disparition des accidents hypoglycémiques puisque dès le troisième jour de l'intervention, les accidents ont repris et la glycémie était redescendue au-dessous de 0,50.

c) *Hypoglycémie liée à une pancréatite chronique.*

Les lésions découvertes dans la tumeur et spécialement dans la queue du pancréas correspondent manifestement à des lésions de pancréatite chronique.

Et l'aspect observé à cet endroit est tout à fait superposable à celui décrit dans l'observation de MALLET GUY que nous avons rapportée (observation n° 1). C'est un tissu conjonctif dense qui dissocie les lobules glandulaires.

On pourrait donc se demander si ces lésions de pancréatite ne pourraient pas être la cause de l'hyperinsulinisme.

Or dans les deux observations rapportées par MALLET GUY, et ainsi que l'ont fait remarquer d'autres auteurs, il existe toujours des signes manifestes d'insuffisance du pancréas exocrine, diarrhée graisseuse, amaigrissement, dégoût pour les graisses.

Or chez cette malade on ne signale aucun trouble de ce genre, mais par contre elle avait même pris un certain embonpoint.

D'autre part, sur le plan histo-pathologique. Dans les autres cas signalés, la pancréatite intéresse toute la glande alors qu'ici elle n'occupe que la queue du pancréas, tout le reste de la glande étant normal.

Enfin, s'il a été permis de constater dans cette région indurée de la queue des îlots de Langherans nettement visibles et volumineux, on n'a pu noter d'hyperplasie manifeste, fréquemment observée dans ce tissu de pancréatite chronique qui d'ailleurs n'entraîne le plus souvent, il est vrai, aucun trouble de la glyco-régulation. (A. PUECH et RIMBAUD).

d) *Déséquilibre nerveux — Lésions excitatrices de la sécrétion interne du pancréas.*

On peut admettre — en faisant abstraction du mécanisme qui intervient, difficile à préciser — que cette tumeur agit par simple excitation sur la sécrétion interne du Pancréas.

Nous basons cette hypothèse sur quelques rares

observations qui ont été rapportées et dont la plus probante est fournie par S. F. HERRMANN et John A. GINS où il est question d'une hypoglycémie franche. L'intervention permit de découvrir une petite tumeur de 2,5 sur 3 cm. de diamètre.

L'examen histologique montra qu'il s'agissait d'une tumeur pancréatique calcifiée sans aucune trace de tissu pancréatique. Son extirpation fit cesser immédiatement les accès hypoglycémiques. Donc le rôle excitateur de cette tumeur sur la sécrétion interne du pancréas ne fait pas de doute dans ce cas.

Chez cette malade, le fait que l'extirpation de la tumeur n'entraîna pas la guérison, pas plus, d'ailleurs, que celle de l'induration de la queue du pancréas, semble un argument de poids contre un tel mécanisme.

e) *Hyperpancréatie.*

En dernière analyse il nous reste à envisager l'hypothèse très vraisemblable d'une hypoglycémie par hyperpancréatie.

Arguments cliniques et biologiques.

a) *L'intensité des crises* : s'il est classique de considérer l'hypoglycémie par hyperpancréatie comme généralement assez bénigne, surtout passagère, les crises pouvant être séparées de périodes complètement silencieuses, cependant ni l'intensité, ni la gravité des

accès ne sauraient être retenues contre cette étiologie.

L'hyperpancréatie peut être en effet génératrice d'accidents hypoglycémiques sévères telle l'observation de CARLSON et E. H. RYNEARSON où leur malade présenta plusieurs comas avec crises convulsives, la glycémie ayant été trouvée au cours de l'un d'eux à 0,33.

b) D'autre part, la netteté des *accidents hypoglycémiques post-prandiaux* semblant répondre à une décharge insuliniennne excessive, entraînant une hypoglycémie réactionnelle secondaire intense, serait pour BICKEL un des meilleurs critères de cette variété d'hypoglycémie.

Cette hypoglycémie post-prandiale est un phénomène bien connu, que l'on désigne fréquemment sous le nom d'effet STAUB-TRAUGOTT. Elle a d'abord été envisagée sur le terrain expérimental par ZUNG et LA BARRE, et plus récemment a été reprise par LABBE, BOULIN, PETRESCO en 1932 dont les observations portent sur 96 cas — en grande partie sujets normaux —. Lorsqu'on fait ingérer à un sujet normal 50 gr. de glucose on voit sa glycémie s'élever, puis au bout de 2 h. environ, elle revient à la normale. Mais cette hyperglycémie provoquée est souvent précédée d'une phase d'hypoglycémie, généralement minime, et, pratiquement toujours suivie d'une phase hypoglycémie dite post-hyperinsulinique, toujours plus importante bien

que chez les sujets normaux elle n'entraîne aucune manifestation clinique, et n'apparaisse qu'à l'examen des courbes glycémiques. Or, dans certains hypoglycémies qui pour BICKEL relèveraient d'un hyper-fonctionnement du pancréas cette hypoglycémie post prandiale peut être très intense et déclencher les accidents les plus graves.

c) Enfin, *les diverses glycémies* pratiquées à jeun ont montré des chiffres à la limite inférieure du taux normal (0,97 — 0,78). La sensibilité à l'adrénaline a semblé assez manifeste (bien qu'elle n'ait jamais été pratiquée à jeun) puisqu'on voit la glycémie passer de 0,32 à 0,85 deux heures après l'injection (le 16 octobre).

Arguments histologiques.

Pour FLORENTIN et PICARD la constatation de signes de cytomorphose des cellules acineuses serait un signe d'hyperactivité de la glande.

Deux aspects essentiels traduiraient cette hyperactivité :

- l'hyperplasie des îlots,
- la formation de cellules endocrines aux dépens de cellules acineuses.

Or, sans qu'on puisse parler d'hyperplasie des îlots, ceux-ci ont été trouvés particulièrement visibles et volumineux. D'autre part au point d'implantation de

la petite tumeur extirpée, on a remarqué des cordons cellulaires présentant une indiscutable continuité avec les îlots tout proches.

Comme nous l'avons dit plus haut, cette constatation semble pouvoir être interprétée comme une nouvelle illustration chez l'homme de la théorie de LA-GUESSE.

Nous admettons donc le rôle possible de l'hyperactivité fonctionnelle du pancréas dans la genèse de cette hypoglycémie. Il ne semble pas qu'on puisse retenir comme argument de valeur le fait que chez la malade de BAILEY et CUTLER la pancréatectomie partielle amena la disparition des accidents. Nous avons signalé que de nombreuses observations font mention de l'inefficacité de la pancréatectomie dans cette variété d'hypoglycémie. Tout au plus peut on observer une amélioration très passagère. En tous cas, dans l'observation que nous rapportons, la pancréatectomie fut encore plus importante que celle pratiquée par BAILEY et CUTLER puisqu'on extirpa 25 gr de parenchyme au lieu de 14 gr. 5 et malgré cette large exérèse les accidents hypoglycémiques reparurent dès le troisième jour.

CONCLUSIONS

I. — L'hypoglycémie spontanée est une entité morbide indiscutable, actuellement bien connue, comme en témoignent les nombreuses observations récemment publiées, surtout en Amérique.

II. — Les variétés pathogéniques sont nombreuses. Deux grandes catégories sont à retenir :

a) Les hypoglycémies par troubles des échanges des hydrates de carbone

b) les hypoglycémies d'origine glandulaire. Seules ces dernières ont retenu notre attention dans ce travail.

III. — Les hypoglycémies par tumeurs *insulaires* sont de beaucoup les plus courantes et les mieux connues.

Nous avons rappelé brièvement les observations déjà classiques et celles plus récentes d'hypoglycémies relevant d'un carcinome, d'un adénome, d'une hyperplasie des îlots.

IV. — Ce ne sont pas là les seules causes d'hyperglycémies d'origine glandulaire.

A) Le pancréas endocrine et exocrine peut apparaître absolument normal. Le déséquilibre glycémique peut être fonction de la perturbation d'une ou plusieurs autres glandes. On a pu observer des hypoglycémies d'origine hépatique, surrénale, hypophysaire, thyroïdienne, ovarienne, parathyroïdienne.

A côté de ces hypoglycémies nous avons rangé l'hypoglycémie par hyperpancréatie car là aussi le pancréas endocrine et exocrine semble histologiquement normal.

B) Dans d'autres cas, c'est *la glande exocrine* du pancréas qui apparaît lésée alors que la glande endocrine présente un aspect histologiquement normal.

C'est sur cette catégorie rare et encore mal connue d'hypoglycémie que nous nous sommes arrêté le plus longuement. Nous en avons rapporté ici 4 observations. Dans les trois premières il s'agissait respectivement de lésions de pancréatite chronique, d'un cancer canaliculaire, d'une malformation congénitale : hamartome du pancréas.

V. — La quatrième observation qui nous a été confiée par le Professeur agrégé BOULIN est le tableau d'une hypoglycémie grave.

A) Plusieurs comas ont été observés accompagnés

d'hémiplégie transitoire. Cependant la quadriplégie flasque qui précéda la mort chez cette malade semble un fait exceptionnel, nous avons cru devoir l'attribuer à d'importantes lésions mésentéphaliques, dues à l'hypoglycémie, qui auraient progressé au-delà de la réversibilité.

B) Au point de vue biologique, comme il est classique de l'observer, le taux de la glycémie correspondant à l'apparition des accidents hypoglycémiques était essentiellement variable, il n'existait aucune proportionnalité entre l'abaissement de la glycémie et la gravité des accidents.

C) Nous avons insisté sur l'horaire particulier : post prandial, des accidents hypoglycémiques. Cet effet STAUB semblerait répondre à une décharge insulinaire excessive entraînant une hypoglycémie réactionnelle secondaire intense.

D) Au point de vue anatomo-pathologique, les lésions parenchymateuses observées sont variées.

A la première intervention on extirpa une petite tumeur incomplètement encapsulée constituée par des éléments rappelant la structure des acini et par d'épais trousseaux de collagène.

A la deuxième intervention, on pratiqua une pancréatectomie large; dans le tissu enlevé on découvrit une masse indurée occupant la queue du pancréas constituée des différents éléments du parenchyme pan-

créatique normal et d'un important tissu de sclérose.

En aucun endroit on n'a pu constater aucun indice de propagation, aucune image de mitose — aucune monstruosité cellulaire.

E) *Discussion pathogénique.* — Devant la complexité de telles lésions, le mécanisme de l'hypoglycémie nous a paru très obscur. Nous nous sommes borné à émettre différentes hypothèses :

1°) Tumeur insulaire passée inaperçue.

2°) Ces lésions sont peut être susceptibles de sécréter une hormone hypoglycémiante.

3°) Rôle possible de la pancréatite chronique.

4°) Déséquilibre nerveux. Ces lésions seraient excitatrices de la sécrétion interne du pancréas.

5°) Hyperpancréatie — Les lésions ne joueraient aucun rôle dans le mécanisme de l'hypoglycémie, et celle-ci serait sous la dépendance de cette affection d'origine encore mystérieuse : l'hyperpancréatie essentielle.

Vu

Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu

Le Président de la Thèse :
GOUGEROT

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

ALLAN (F.-N.), WILDER (R.-M.), POWER and ROBERTSON.
— Carcinoma of the islands of pancreas. Hyperinsulinism and hypoglycemia. (*J. of Am. Med. Ass.*, 30 juillet 1927).

ANDERSON. — Tumeur surrénale avec hypoglycémie mortelle. (*Am. J. Med. Sc.* 180 — 71 — Juillet 1930).

BAILEY (O.-T.) and CUTLER (E.-C.). — *J. Int. de Chirurgie*, t. 3, n° 3, 1938, p. 303 331.

BANTING (F.-C.) and BEST (C.-H.). — Internal secretion of the pancreas. (*J. lab. et clin. Med.*, 7 — 251 — 1922).

BERARDINELLI. — *Presse med.*, 29 déc. 1934.

BICKEL. — Diagnostic et traitement de l'hypoglycémie. (*Arch. Mal. App. digest.*, 1940, t. 29, p. 951 975).

BIERRY et KOLLMANN. — Activité exocrine du pancréas et îlots du pancréas. (*C. R. Soc. Bio.* 1928, p. 456).

— La fonction endocrine du pancréas est-elle localisée uniquement dans les îlots ? (*C. R. Soc. Bio.* 1928, 99, p. 459).

BLUM. — *Deutsch Arch. Klin. Med.* 1901 — 71 — 146 163.

BODANSKY. — Hypoglycémie et affections hépatiques.
(*Am. J. of phys.*, 1923 — 66 — 215).

BOKSER. — *Polska Gazeta lekarsta* 1933 — 12 — 457.

CAMMIDGE (P.-J.). — Hypoglycemia — *Lancet* 20 déc.
1924 — 2 — 1277 1279.

— Chronic hypoglycemia. (*British Med. J.*, 3 mai
1930).

CARLSON (A.) and RYNEARSON (E.-H.). — *Staff. Meetings
of the Mayo clinic*, 4 avril 1937. *Concours Med.*,
5 déc. 1937.

CARR (A.-D.), PARKER, GROVE, FISHER and LARIMORE. —
Hyperinsulinism from B cell adenoma of the
pancreas. (*J. of Am. Med. Ass.*, 25 avril 1931).

CHABROL, LABBE (R.), FERRAND, BERTHON (J.). — *Soc.
Med. des Hôp.*, 27 juin 1941.

EHRSTROM. — *Acta medica Scandinava*, 1932, 77, 335.

ELLIOTT (C.-A.). — Hepatogenic hypoglycemia associated
with primary liver cell carcinoma. (*Trans. Ass.
Am. phys.*, 1929).

FEINER, SOLTZ and HAUN. — The syndrome of adenoma
of the pancreas. (*Bull. neuro. inst. New-York*,
oct. 1935 — 4 — 310. 364).

FINNEY and FINNEY. — Resection of the pancreas in hy-
poglycemia. (*Am. J. Surg.* Sept. 1928).

FLORENTIN et PICARD. — Recherches histologiques sur
les signes d'activité du pancréas endocrine. (*C.
R. Soc. Bio.*, 1936 — 121 — p. 90).

— *Revue franc. d'endocrino.* 1. 1936.

GAMMOND and TENERY. — Hypoglycemia — Clinical

- Syndr. — Etiology and treatment. — Report of cases of hyperinsulinism. (*Arch. Int. Med.*, juin 1931).
- GOUGEROT et PEYRE. — Hypoépinéphrie et dysinsulinisme (*C. R. Soc. Bio.*, 14 nov. 1925. — 20 nov. 1925).
- HARRIS (SEALE). — Hyperinsulinism and dysinsulinism. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1924 — 83 — 729. 733).
- Hypoglycemia and dysinsulinism with chronological review of cases reported in U. S. A. and Canada. (*Endocrinology*, janv. et fev. 1932).
- HENNER, JARASEK, POSTRANECKY. — *Casopis lakaru Ceskych*, 1936, p. 177.
- HEERMANN (S.-F.), JOHN, GINS (A.). — Hyperinsulinism Associated with calcified tumour of the pancreas. (*J. Am. Med. Ass.*, 24 avril 1937, p. 1402).
- HICKEL et NORDMANN. — *Annals d'ana. path.*, 1926 — 3 — 590.
- Formations des îlots de L. aux dépens des cellules centro-acineuses chez l'homme adulte. (*Bull. Soc. Ana.*, janv. 1923, p. 82).
- HOUSSAY. — *Klin. Wschr.*, 10 sept. 1932 — 2 — 1529. 1534.
- HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY, ROBINSON. — *J. of Am. Med. Ass.*, 31 avril 1929 — 93 — 674. 679.
- JONES (M.-S.). — Hypoglycemia in neuroses. (*Brit. Med. J.*, 16 nov. 1935, p. 945).
- LABBE (M.) et BOULIN (R.). — Les états hypoglycémiques en clinique. (*XXIII^e Congrès Méd.* — Québec 1934).
- LABBE, BOULIN, PETRESCO. — Hypoglycémie alimentaire.

(*Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôp.*, 5 fév. 1932 — 48 — 181. 186; *Presse Méd.*, 4 juin 1932).

LA BARRE. — Physiopathologie des états hypoglycémiques. (*XXIII^e Congrès Méd. Québec* 1934).

LAGUESSE. — *Archives d'ana. micro.*, 1909, p. 69.

— Preuve expérimentale du balancement dans les îlots endocriniens. (*C. R. Soc. Bio.*, 1909 — 67 — p. 94).

— *Presse Méd.*, 18 juin 1910.

— *Arch. int. de physio.*, 31 — 162. 1929; 40 — 209. 226 — 1934.

LAROCHE, LELOURDY, BUSSIERE. — Un cas d'hypoglycémie spont. avec accidents nerveux graves. (*Bull. et Mém. Soc. med. Hôp.*, 1^{er} fév. 1932).

LERICHE et SCHNEIDER. — Deux pancréatectomies partielles pour hyperinsulinisme. (*Presse Méd.*, 28 mai 1941).

LONGCOPE (W.-T.). — Hypoglycemia in scleroderma metabolism in eight cases with reference to function of glands of internal secretion, (*J. of Am. Med. Ass.*, 7 janv. 1928).

Mac CLENAHAN (W.-U.) and NORRIS (G.-W.). — *J. of Am. Med. Sc.*, janv. 1929.

MALLET-GUY. — Hyperinsulinisme par pancréatite chronique avec ictère. (*Presse Méd.*, 29 avril 1941).

MANN (F.-C.) et MAGATH (T.-B.). — Effets de l'hépatéctomie et de la pancréatectomie sur le sucre sanguin. (*Arch. int. Med.*, 15 juillet 1922 — 30 — 73. 82).

- MARANON. — *Presse Méd.*, 19 déc. 1925 — 33 — 1665.
1667.
- MARTEL (de) OBERLING, GUILLAUME. — Tumeur de la région sellaire. (*Soc. de Neur. de Paris*, in *Revue de neur.*, févr. 1931).
- MINET, WAREMBOURG, LINQUETTE. — *Progrès Méd.*, 28 mai 1938.
- MUNAKATA. — *Arch. of Klin Chir.*, 11 août 1936 — 185 — 624. 632.
- NAKAMURA. — *Virchow's Arch. f. path. Ana.*, 1924 — 253 — 286. 349.
- O'LEARY and WOMACK. — *Arch. of patho.* mars 1934.
- PALLOT. — Evolution et sécrétion des cellules centro-acineuses. (*C. R. Soc. Bio.*, 1938 — 129, p. 612).
- PHILIPPS (A.-W.). — Hypoglycemia associated with hypertrophy of islands of Langerhans. (*J. of Am. Med. Ass.*, 11 avril 1931).
- PICARD. — Sur un mode de transformation des cellules Langerhansiennes. (*C. R. Soc. Bio.*, 1935, p. 153).
- PRICE (J.-A.) et RAPER (A.-B.). — *British med. J.*, 12 nov. 1938, p. 987).
- PUECH (A.) et RIMBAUD. — Pancréatites chroniques. (*XXIII^e Congrès Méd. Québec* 1934).
- RABINOVITCH. — Résultats biochimiques dans un cas d'atrophie jaune aiguë du foie. (*J. of Bio. Chem.* Août 1929).
- RATHERY et SIGWALD. — Hypoglycémie et ses formes. (*J. Med. français*, juillet 1932).
- ROSS et TOMASCH. — Hyprinsulinema secondary to an adenoma of the pancreas. (*Arch. Surg.*, 1934 — 28 — p. 223).

- SCHUR et SCHURER. — Gesellschaft der Aerzte. Séance du 8 mars 1935.
- SEMSROTH. — A neoplasm like malformation of the tissue of the pancreas. (*Arch. Path.* — 6 — 575. 584 — 1928).
- SENDRAIL et PLANQUES. — *J. Gaz. des Hôp.*, 1927, 1105. 1137.
- SIGWALD (J.). — L'hypoglycémie. (*Thèse Paris* 1932).
- SNAPPER et VAN CREFELD. — Un cas d'hypoglycémie avec acétonurie chez l'enfant. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 20 juillet 1926).
- STENSTROM (T.). — *Ann. int. Méd.*, fév. 1934 — 7 — 1013. 1025.
- THALHIMER (W.) and MURPHY (F.-E.). — Carcinoma of the islands of the pancreas hyperinsulinism and hypoglycemia. (*J. of Am. Med. Ass.*, 14 juillet 1928 — 91).
- TROISIER et CASAUBON. — *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp.*, 2 mars 1928, p. 357).
- WARREN (S.). — Adenomas of the islands of langherans. (*Am. J. of path.*, 1926).
- WILDER. — Klinik und therapie der zuckermangelkrankheit. (*Wien. Wiedmann*, 1936).
- WHIPPLE (A.-O.). — The surgical therapy of hyperinsulinism. (*J. int. chirurgie*, 1938 — 3 — 237. 271).
- WOMACK, GNAGI and GRAHAM. — *J. of Am. Ass.*, 19 sept. 1931.
- ZUNG et LA BARRE. — *J. Arch. int. Physio.*, 1926 — 27 — 371; 1927 — 29 — 265. 281.

Imprimé par R. FOULON
Paris (XIV^e)

